

Studies on safety issues in anticoagulant management

Citation for published version (APA):

Eijgenraam, P. (2015). *Studies on safety issues in anticoagulant management*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Uitgeverij BOXPress. <https://doi.org/10.26481/dis.20151217pe>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20151217pe](https://doi.org/10.26481/dis.20151217pe)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Studies naar veiligheidsaspecten van verschillende antistollingsbehandelingen

Bij de behandeling van patiënten met antistollingsmiddelen zoals laag molecuulair-gewicht heparine (LMWH) en/of vitamine K antagonisten (VKA) dient te allen tijde een afweging gemaakt te worden tussen het risico op een trombo-embolie (TE) en het risico op een bloeding (mede) ten gevolge van de behandeling met deze preparaten. De balans tussen deze risico's wordt onder andere bepaald door de karakteristieken van de patiënt, de aard en ernst van de aandoening waarvoor antistolling wordt gegeven en of er een ingreep gaat plaatsvinden. In richtlijnen is getracht het beschikbare bewijs samen te vatten tot bruikbare richtsnoeren voor de behandeling van patiënten.

Het eerste deel van dit proefschrift behandelt de invoer en evaluatie van een clinical decision system (CDS) dat een gepersonaliseerd behandeladvies met LMWH ter voorkoming van veneuze trombo-embolie (VTE) genereert voor patiënten die op een afdeling interne geneeskunde opgenomen zijn. Eerdere studies wijzen uit dat deze patiënten vaak geen profylaxe ontvangen terwijl de indicatie hiervoor wel aanwezig is. Uit onderzoek blijkt eveneens dat de juiste toepassing van CDS de incidentie van diep veneuze trombose en longembolieën kan doen afnemen. In **Hoofdstuk 2** wordt deze studie beschreven. Een in het elektronisch patiëntendossier geïntegreerde risicoscore werd gebruikt om het risico op een veneuze trombo-embolie (VTE) en het bloedingsrisico te schatten. We concluderen dat er geen verbetering heeft plaatsgevonden in de naleving van richtlijnen met betrekking tot tromboseprofylaxe na introductie van CDS; er was een niet-significante toename van overbehandeling met LMWH waarneembaar. Mogelijke verklaringen voor deze resultaten zijn suboptimaal gebruik van CDS, afwijking van CDS ten gevolge van voorkeuren van de patiënt en een verhoogde waakzaamheid voor VTE risico door invoering CDS.

Het tweede deel van dit proefschrift behandelt overbruggingstherapie: de vervanging van VKA door LMWH in de periode rondom een operatie. Richtlijnen voor deze aanpak worden niet gedragen door veel bewijs; mede om deze reden presenteren we in **hoofdstuk 3** de resultaten van een 'systematic review' van de beschikbare literatuur over dit onderwerp. Overbruggingstherapie wordt vergeleken met de perioperatieve continuering van VKA en met het perioperatief stoppen van VKA. We hebben als uitkomsten postoperatieve bloeding en TE gedefinieerd. Op grond van de resultaten van deze review valt geen conclusie te trekken over het effect van overbrugging op TE, vergeleken met de overige 2 behandelopties; de incidentie van TE

is in alle studies laag. Uit een meta-analyse uitgevoerd met behulp van studies waarin patiënten pacemaker/implanteerbare defibrillator chirurgie ondergingen bleek overbruggingstherapie vergeleken met VKA continuering een verhoogd risico op postoperatieve bloedingen te veroorzaken.

In **hoofdstuk 4** wordt beoordeeld in hoeverre de richtlijnen voor overbruggings-therapie zoals die zijn uitgegeven door het American College of Chest Physicians (ACCP) zijn gevolgd bij patiënten die zijn overbrugd met LMWH en zijn opgenomen in het Maastricht University Medical Center (MUMC+); daarnaast hebben we mogelijke risicofactoren voor bloedingen vastgesteld. Overbruggingsrichtlijnen werden slecht opgevolgd, wat leidde tot langdurige behandelingen, overbehandeling en een hoge incidentie van bloedingen. De meerderheid van de patiënten had een laag TE risicoprofiel en onderging ingrepen met een laag risico op bloedingen. We hebben, in tegenstelling tot andere auteurs, in deze studie geen verband kunnen leggen tussen deze agressieve behandeling en het veelvuldig optreden van bloedingen. De lage incidentie van TE is in overeenstemming met andere studies. Bij patiënten met een verminderde creatinineklaring dienen verlaagde doses LMWH overwogen te worden, ten einde het bloedingsrisico te minimaliseren.

In **hoofdstuk 5** hebben we de effecten van overbruggingstherapie beoordeeld aan de hand van verschillende laboratoriumbepalingen, waaronder INR, anti-Xa, concentraties van verschillende stollingsfactoren en trombinegeneratie (TG). Een aantal patiënten werd gedurende de gehele overbruggingsperiode van negen dagen gevolgd door middel van dagelijkse bloedafnames tijdens een pilot studie. Ondanks residuele anti-Xa effecten is er een opmerkelijke verhoging van TG vastgesteld in relatie tot de ingreep. Perioperatief treden er drie pro-trombotische effecten op: FXI afhankelijke TG, afgenomen activiteit van de geactiveerde proteïne C route en de postoperatieve toename van acuut fase eiwitten FVIII en fibrinogeen. Verder onderzoek is noodzakelijk om de rol van verschillende assays tijdens de overbruggingsperiode vast te stellen.

De laatste twee decennia heeft het plaatsen van veneuze stents na een diep veneuze trombose (DVT) meer aandacht gekregen. Het laatste deel van het proefschrift behandelt antistolling na veneuze stenting. Het merendeel van de studies dat de veiligheid en effectiviteit van deze ingreep evalueert is van matige methodologische kwaliteit. In **hoofdstuk 6** worden de resultaten van een 'systematic review' gepresenteerd. In deze review wordt getracht de beschikbare literatuur over veneuze stentplaatsing en antitrombotische therapie te ordenen. Antitrombotische therapie

lijkt op basis van de beschikbare literatuur geen van de uitkomsten (terugkerende DVT, doorgankelijkheid van de stent, post trombotisch syndroom of bloedingen) te beïnvloeden. Dit kan worden verklaard omdat tot op heden is de associatie tussen de kwaliteit van antistollingstherapie met VKA, uitgedrukt als de proportie van de tijd die de patiënt zich in de juiste therapeutische range (TTR) bevindt en de effectiviteit van stentplaatsing nog niet expliciet is bestudeerd. In **hoofdstuk 7** wordt de relatie tussen kwaliteit van antistolling en in-stent trombose onderzocht. We concluderen dat een verhoging van de TTR bescherming biedt tegen in-stent trombose. De proportie van INR waarden <2.0 komt uit de analyses niet als risicofactor voor in-stent trombose.